

Advies nr. 49 van 20 april 2009 over de toepassing van pre-implantatie genetische diagnose (PGD) ter opsporing van gezonde dragers van een mutatie voor een ernstige erfelijke aandoening waarvoor hun nakomelingen een verhoogd risico (kunnen) hebben

*Vraag om advies van 19 maart 2008,
vanwege Dr R. Rubens, Voorzitter van de Commissie voor
medische ethiek van UZGent*

INHOUD VAN HET ADVIES

Vraag gesteld aan het Comité

- 1. Afbakening van het advies**
- 2. Pre-implantatie genetische diagnose: procedure en indicaties**
 - 2.1. Inleiding**
 - 2.2. Procedure**
 - 2.3. Medische indicaties en persoonlijke motieven**
- 3. Juridisch kader**
 - 3.1. Algemene principes en supranationale normen**
 - 3.2. Belgisch positief recht**
 - 3.3. Rechtsvergelijking en adviezen van ethische instanties**
 - 3.3.1. Frankrijk**
 - 3.3.2. Andere Europese landen**
- 4. Ethische beschouwingen**
 - 4.1. Kiezen tussen prenatale diagnose (PD) of pre-implantatie genetische diagnose (PGD)**
 - 4.2. Ethische beschouwingen in vier verschillende situaties**
 - 4.2.1. Een paar dat beroep doet op medisch begeleide voortplanting (MBV) wegens fertiliteitsproblemen en een risico heeft om een mutatie door te geven die een ernstige erfelijke aandoening veroorzaakt**
 - 4.2.2. Een paar zonder fertiliteitsproblemen wenst een beroep te doen op PGD om de geboorte van kinderen met een ernstige erfelijke aandoening te voorkomen**
 - 4.2.3. Een paar zonder fertiliteitsproblemen wenst een beroep te doen op PGD uitsluitend om de geboorte van gezonde draagsters voor een X-gebonden aandoening te voorkomen**
 - 4.2.4. Een paar zonder fertiliteitsproblemen wenst een beroep te doen op PGD uitsluitend om de geboorte van gezonde dragers/draagsters voor een autosomaal recessieve aandoening te voorkomen**
- 5. Besluiten en aanbevelingen**

Glossarium

Vraag gesteld aan het Comité

In een brief van 19 maart 2008, legt Dr Rubens, Voorzitter van de Commissie voor medische ethiek van het Universitair Ziekenhuis Gent, de volgende casus voor advies voor aan het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek :

« [...] Als Ethisch Comité werden wij recentelijk geconfronteerd via de dienst 'Medische genetica' met een vraag over 'pre-implantatie diagnose om dragerschap voor een ernstige aandoening bij nakomelingen te vermijden'. »

In deze casus betreft het een man met een immuundeficiëntie met X-gebonden recessieve overerving (ziekte van Bruton). Deze ziekte vergt levenslang een behandeling met gammaglobulines om de weerstand tegen infecties te verbeteren. De zonen van een aangetaste man zullen nooit de mutatie overerven (zij erven het X-chromosoom enkel van de moeder), maar elke dochter zal draagster zijn voor de aandoening (zij erven naast het X-chromosoom van de moeder ook het X-chromosoom van de aangetaste vader).

De kinderen van het echtpaar dat de vraag stelt, zullen zelf de aandoening niet hebben of ontwikkelen, maar de dochters hebben later, bij elke zwangerschap, 25% risico op een aangetaste zoon. Het echtpaar vraagt om via pre-implantatie genetische diagnose (PGD) alleen mannelijke embryo's te selecteren.

De commissie voor medische ethiek van het Universitair Ziekenhuis Gent heeft voor deze casus een negatief advies verleend met als voornaamste redenen:

- ♦ « een wettelijk bezwaar, daar de wetgever met 'geslachtsgebonden aandoening' een onmiddellijk ernstige overdraagbare ziekte heeft bedoeld en niet dragerschap » ;
- ♦ « de huidige inzet van de middelen schaars zijn » ;
- ♦ « later bestaande alternatieven voor de dochter zullen zijn (vb. prenataal onderzoek) ».

1. Afbakening van het advies

Dit advies heeft enkel betrekking op symptoomvrije dragers van een mutatie die een ernstige (autosomaal recessieve* of X-gebonden recessieve*)¹ aandoening veroorzaakt. In dit advies wordt er voor gekozen om de (in de spreektaal meer gebruikelijke) term « gezonde dragers » te gebruiken. Met « gezonde dragers » wordt bedoeld dat de personen wel de mutatie hebben, maar zelf geen symptomen of klachten, die verband houden met de specifieke

¹ De omschrijvingen gevolgd door een astérix « * » zijn opgenomen in het glossarium *in fine*.

Meer informatie over genetische ziekten en hun risico's en genetische tests kan men vinden in de brochure « Erfelijkheid bij de mens : aan genen zijde » uitgegeven door het Centrum voor Menselijke Erfelijkheid van de K.U.Leuven, waarvan de recentste versie (VIB, 2007, 8ste druk, herziene uitgave) beschikbaar is op de volgende webpagina:

www.vib.be/NR/rdonlyres/A31D1C99-13A2-4DE1-BFFA-15CC510A46EC/2705/Aangenenzijde2008FINAAL.pdf

De oorspronkelijk versie werd opgenomen in het boek « Erfelijkheid : genetische tests en maatschappij » van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, bijlage: « Aan genen zijde: overerving bij de mens », verschenen bij Garant (2000, pp. 125-141).

aandoening, hebben of zullen ontwikkelen. In geval van een recessieve X-gebonden aandoening (zie uitleg in punt 2) hebben meisjes met de mutatie meestal de aandoening niet. Soms hebben zij wel symptomen, maar zijn deze in minder ernstige mate aanwezig dan bij jongens met de mutatie.

Dit advies onderzoekt de vraag naar pre-implantatie genetische diagnose (PGD)

- a. wanneer het paar een beroep doet op medisch begeleide voortplanting wegens fertiliteitsproblemen en een risico heeft op een kind met een ernstige erfelijke aandoening én bijkomend de geboorte van een nakomeling die een gezonde drager is, wenst te voorkomen;
- b. wanneer het paar geen fertiliteitsproblemen heeft, maar omwille van het risico op een kind met een ernstige X-gebonden aandoening, een beroep doet op PGD en bijkomend geen terugplaatsing wenst van gezonde dragerembryo's. We onderscheiden hier twee situaties:
 1. de man is gezond en de vrouw is een gezonde draagster van een X-gebonden aandoening: de mannelijke embryo's hebben een risico van 50% om aangetast te zijn, de vrouwelijke embryo's hebben een risico van 50% om gezonde draagsters te zijn van de aandoening;
 2. de man lijdt aan een X-gebonden aandoening en de vrouw is een gezonde draagster van die aandoening : de mannelijke embryo's hebben een risico van 50% om aangetast te zijn, terwijl de vrouwelijke embryo's een risico van 50% hebben om gezonde draagsters te zijn en een risico van 50% om aangetast te zijn ;
- c. wanneer het paar geen fertiliteitsproblemen heeft, maar een beroep doet op PGD om de terugplaatsing te vermijden van gezonde vrouwelijke embryo's die met zekerheid draagster zijn van een ernstige X-gebonden aandoening. Dit is het geval als de man lijdt aan een X-gebonden aandoening en de vrouw gezond en geen draagster is (zie ook casus vermeld in de vraagstelling) : alle embryo's zullen gezond zijn en de vrouwelijke embryo's zullen steeds gezonde draagsters zijn van de aandoening;
- d. het paar wenst een beroep te doen op PGD om te vermijden dat hun nakomelingen gezonde dragers zullen zijn van een mutatie voor een specifieke autosomaal recessieve aandoening. Wanneer beide ouders gezonde dragers zijn van eenzelfde autosomaal recessieve aandoening, kunnen er 4 soorten embryo's worden bekomen: 1 op 4 is gezond en geen drager, 1 op 4 is ziek (deze heeft het afwijkende gen van vader en van moeder geërfd) en 2 op 4 zijn embryo's die drager zijn van ofwel het afwijkende gen van de moeder ofwel het afwijkende gen van de vader en zijn dus gezonde dragerembryo's. Wanneer een dergelijk gezond dragerembryo leidt tot de geboorte van een kind, zal deze op volwassen leeftijd een klein risico hebben (bij frequente recessieve ziektes zoals mucoviscidose ongeveer 1 op 20) om als partner ook een drager van dezelfde ziekte te ontmoeten.

2. Pre-implantatie genetische diagnose: procedure en indicaties

2.1. Inleiding

Pre-implantatie genetische diagnose of PGD laat toe een via in-vitrofertilisatie (IVF) bekomen embryo te selecteren dat vrij is van een specifieke erfelijke aandoening, voor terugplaatsing in de baarmoeder. Hiertoe worden meestal één tot twee cellen uit het embryo gepreleveerd (embryobiopsie*). Uitzonderlijk kunnen ook andere technieken zoals het preleveren van een poollichaampje* worden gebruikt. Het gaat om een gerichte opsporing van een welbepaalde genetische afwijking bij mensen die een hoog risico hebben op een kind met die aandoening. Hoewel erfelijke ziekten die het gevolg zijn van een fout of mutatie in één gen of van een afwijking van een chromosoom meestal zeldzaam zijn, hebben ze toch in de regel een hoge herhalingskans gaande van ongeveer 10 tot 50%. Zo komt mucoviscidose of taaislijmziekte, een ernstige long- en spijsverteringsaandoening, voor bij één op 2.500 pasgeborenen. Na de geboorte van een eerste kind met deze ziekte is het herhalingsrisico voor elk volgend kind één op vier, zoals voor elke *autosomaal recessieve aandoening**.

Voor vrouwen die draagsters zijn van een *X-gebonden aandoening** bestaat er een risico van 25% op zieke kinderen : 1 kans op 4 op een aangetaste zoon, 1 kans op 4 op een gezonde zoon, 1 kans op 4 op een gezonde dochter die geen draagster is van de mutatie en 1 kans op 4 op een dochter die draagster is van de aandoening. Als de man aangetast is door een X-gebonden aandoening, zullen al zijn dochters draagsters zijn van de mutatie voor deze aandoening en zullen al zijn zonen gezond zijn. Meestal hebben de meisjes die draagsters zijn van de mutatie geen symptomen (gezonde draagsters). In een aantal X-gebonden aandoeningen, zoals in het geval van het *fragiele X-syndroom**, kunnen zij ook symptomatisch zijn. De kans op symptomen is echter minder groot dan bij de jongens en de symptomen zijn doorgaans minder ernstig.

In dit advies worden de genetische aandoeningen waarbij kinderen die drager zijn zelf invaliderende symptomen kunnen vertonen niet in aanmerking genomen, aangezien we van mening zijn dat hun situatie analoog is met die van de aangetaste kinderen en zich dus onderscheidt van de situatie van de gezonde dragers.

Omdat voor de meeste ernstige erfelijke aandoeningen geen afdoende behandeling bestaat, wordt door toekomstige ouders vaak geopteerd voor het voorkomen van de ziekte bij het toekomstige kind. In België bestaan acht erkende centra voor medische genetica of menselijke erfelijkheid waar mensen met vragen rond erfelijke aandoeningen terecht kunnen. Ze krijgen er informatie over het verloop van de ziekte, de behandelings- of begeleidingsmogelijkheden, de herhalingsrisico's, en de mogelijkheden om het doorgeven van de aandoening te vermijden. Tot die mogelijkheden behoren o.a. het afzien van eigen kinderen, het opsporen van de ziekte tijdens de zwangerschap (en desgevallend zwangerschapsafbreking), of een beroep doen op PGD.

PGD werd voor het eerst uitgevoerd in 1990 in het Verenigd Koninkrijk dankzij de nieuwe

ontwikkelingen in het domein van de reproductieve geneeskunde en van de genetica. Deze procedure leidde er tot de geboorte van een kind na geslachtsselectie voor een X-gebonden aandoening².

Om een PGD voor een bepaalde erfelijke ziekte te kunnen aanbieden moet men beschikken over embryo's bekomen via in-vitrofertilisatie (IVF), evenals over de technologie om een *embryobiopsie* te kunnen uitvoeren en over een precieze kennis van de chromosomale of moleculaire afwijking. Ook dient een bijzondere technische competentie aanwezig te zijn om de genetische fout te kunnen opsporen in één cel. De fluorescentie in situ hybridisatie of *FISH** techniek wordt hoofdzakelijk gebruikt voor het opsporen van chromosomale afwijkingen terwijl de polymerasekettingreactie of *PCR** toelaat een specifiek gendefect ter hoogte van het DNA op te sporen.

In 1993 werd in België de eerste baby geboren na een PGD dankzij het samenbrengen van de expertise van het Centrum voor medische genetica en van het Centrum voor reproductieve geneeskunde van het UZ Brussel. De techniek is tegenwoordig wereldwijd verspreid en er wordt nu ook embryoselectie toegepast om de slaagkansen van een IVF procedure te verhogen³.

Het consortium ESHRE of « European society of human reproduction and embryology » rapporteerde ongeveer 3.000 kinderen geboren na embryobiopsie in Europa en in een aantal centra wereldwijd⁴. Follow-up studies van deze kinderen konden, voor zover de wetenschappelijke kennis strekt, geen duidelijke verschillen aantonen met betrekking tot congenitale afwijkingen, geboorteparameters of groei in de eerste twee levensjaren, in vergelijking met kinderen geboren na andere medisch begeleide voortplantingstechnieken. In België zijn er tussen 1993 en 2008 ongeveer 1.000 baby's geboren na embryobiopsie.

2.2. Procedure

Het uitvoeren van een PGD is een complexe procedure, zowel voor het betrokken paar als voor het multidisciplinaire team dat de diagnose stelt. PGD houdt een zeer hoge kostprijs in voor de maatschappij. In de afgelopen 15 jaar werd in het UZ Brussel PGD ontwikkeld voor een 120-tal monogenetische aandoeningen.

² Handyside A.H., Kontogianni E.H., Hardy K., Winston R.M.L., « Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification », *Nature*, 19 april 1990, 344, 6268, pp. 768-770.

³ In het kader van pre-implantatie genetische screening (PGS) worden een aantal numerieke afwijkingen van de chromosomenkaart nagekeken en wordt er onderzocht of er een verhoogd risico bestaat voor een bepaalde chromosomale afwijking.

⁴ Sermon K.D., Michiels A., Harton, G. *et al.*, « ESHRE PGD [Preimplantation genetic diagnosis] Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004 », *Human Reproduction*, februari 2007, 22(2), pp. 323-336; Andersen A.N., Goossens V., Gianaroli L., *et al.*, « Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE », *Human Reproduction*, juni 2007, 22(6), pp. 1513-1525; Harper J.C., de Die-Smulders C., Goossens V., *et al.*, « ESHRE PGD Consortium data collection VII: cycles from January to December 2004 with pregnancy follow-up to October 2005 », *Human Reproduction*, april 2008, 23(4), pp. 741-755; Goossens V., Harton G., Moutou C., *et al.*, « ESHRE PGD Consortium data collection VIII: cycles from January to December 2005 with pregnancy follow-up to October 2005 », *Human Reproduction*, december 2008, 23(12), pp.2629-2645.

De eerste stap in een PGD procedure is het intake gesprek dat plaats vindt in het centrum voor medische genetica. Er wordt nagegaan of de indicatie medisch correct en ethisch aanvaardbaar is (zie punt 4. Ethische beschouwingen) en of PGD mogelijk is op technisch vlak. De procedure wordt uitgelegd en besproken met nadruk op de complexiteit van de behandeling, de relatief lage slaagkans van IVF, het kleine risico voor een foute diagnose en het belang van het opvolg-onderzoek van de baby's geboren na PGD. De volgende stap is een informatief gesprek en onderzoek in het centrum voor reproductieve geneeskunde om de slaagkansen in functie van een eventueel fertiliteitsprobleem te evalueren.

Als patiënten na deze informatieronde opteren voor PGD, gaat men over tot de noodzakelijke vooronderzoeken, hoofdzakelijk bloedonderzoeken ter voorbereiding van de genetische diagnose. Deze pre-PGD testen kunnen relatief eenvoudig zijn, bijvoorbeeld wanneer het paar een beroep doet op reeds bestaande procedures voor frequente aandoeningen zoals mucoviscidose, of kunnen daarentegen zeer complex zijn, bijvoorbeeld wanneer een nieuwe test moet ontwikkeld worden ter opsporing van een mutatie voor een zeldzame ziekte. Vele erfelijke ziekten worden veroorzaakt door een 'private' mutatie per familie, wat het moleculaire zoekwerk naar de mutatie arbeidsintensief maakt en een individuele oppuntstelling vereist.

Eenmaal de PGD-procedure is voorbereid kunnen patiënten starten met een behandelingscyclus, die ongeveer 6 weken in beslag neemt. Patiënten ondergaan een ovariële stimuleringscyclus waarbij gemiddeld een 10-tal rijpe eicellen worden bekomen. Op dag nul worden de eicellen geïnsemineerd via intracytoplasmatische sperma injectie of ICSI met één zaadcel van de partner (hierbij wordt in elke eicel één zaadcel geïnjecteerd). Ongeveer 7 op 10 eicellen worden bevrucht. Doorgaans zullen 5 op 7 embryo's verder ontwikkelen tot het viercellig stadium op dag twee en het achtcellig stadium op dag drie. Op dat ogenblik worden meestal 2 cellen (blastomeren) afgesplitst waarin de genetische diagnose wordt gesteld. Op dag 5 kunnen 1 of 2 geselecteerde embryo's worden teruggeplaatst. Eventueel overtallige normale embryo's worden gecryopreserveerd en kunnen later, indien het paar het wenst, teruggeplaatst worden.

2.3. Medische indicaties en persoonlijke motieven

De vraag naar PGD is toegenomen in de recente jaren en PGD heeft een plaats gekregen als optie voor paren die een hoog risico hebben op de geboorte van een kind met een ernstige erfelijke aandoening waarvoor de mutatie rechtstreeks kan opgespoord worden. PGD laat dus toe om alleen niet aangetaste embryo's terug te plaatsen in de baarmoeder. Een dergelijke vraag kan bijvoorbeeld gesteld worden in het kader van een ernstige X-gebonden aandoening waarvoor de mutatie gekend is. Als de mutatie voor de X-gebonden aandoening niet gekend is, laat PGD toe via geslachtselectie alleen vrouwelijke embryo's terug te plaatsen. Paren die het moeilijk hebben met het afbreken van een zwangerschap, opteren gemakkelijker voor PGD dan voor prenatale diagnose (PD).

Toekomstige ouders die tegelijkertijd met een fertiliteitsprobleem en een genetisch probleem geconfronteerd worden, zullen het wellicht meer vanzelfsprekend vinden om op PGD beroep te doen om de geboorte van een kind met een ernstige erfelijke aandoening te voorkomen. In dat geval is het essentieel dat deze toekomstige ouders in een centrum voor medische genetica voldoende informatie en counseling krijgen. Zo kunnen bijvoorbeeld personen die drager zijn van een X-gebonden aandoening in het kader van een geplande in-vitrofertilisatie vragen om bij voorkeur gezonde niet-drager embryo's terug te plaatsen. De selectie van de embryo's gebeurt op basis van het aantonen van de afwezigheid van de mutatie voor de X-gebonden aandoening. In dat geval moet echter ook rekening gehouden worden met de morfologische kwaliteit van de embryo's. Zo kan het gebeuren dat alleen de gezonde dragerembryo's de vereiste kwaliteit hebben om in aanmerking te komen voor terugplaatsing.

Toekomstige ouders stellen regelmatig nieuwe vragen. Zo kan het gebeuren dat sommige ouders, ongeacht het feit of er een fertiliteitsprobleem is, een beroep wensen te doen op PGD uitsluitend om gezonde niet-drager embryo's te selecteren voor terugplaatsing (zie casus in de vraagstelling, waar geen enkel risico op een aangetast kind bestaat omdat de vader drager is van de mutatie).

3. Juridisch kader

Vanuit medisch-ethisch oogpunt lijkt het algemeen aanvaard dat PGD tot nu toe is toegestaan wanneer er sprake is van een *specifieke medische finaliteit*, namelijk de geboorte van een *ziek of gehandicapt* kind vermijden door een gezond embryo terug te plaatsen⁵. Op strikt juridisch vlak maakt geen enkele van de toepasselijke teksten het mogelijk om een afdoend antwoord te geven op de vraag of het toegestaan of aanvaardbaar is om zijn toevlucht te nemen tot PGD om de geboorte te vermijden van een kind dat *gezonde drager* is van een ernstige genetische aandoening, in plaats van *getroffen* is door deze aandoening, met dien verstande dat het feit dat deze aandoening samenhangt met het geslacht, bijkomstig lijkt. Het is evenwel nuttig om de beschikbare juridische bronnen samen te vatten, doch de uiteenzetting te beperken tot de *indicaties* waarvoor PGD is toegestaan, speciaal vanuit de invalshoek van het onderscheid dat dient te worden gemaakt tussen de gezonde drager en de zieke persoon, en met uitsluiting van de andere vragen die met het gebruik van deze techniek samenhangen.

3.1. Algemene principes en supranationale normen

⁵ In de rechtsleer, zie not. Florentin I., « Le diagnostic préimplantatoire et le contrôle de la qualité des enfants à naître », in Labrusse-Riou C. (dir.), *Le droit saisi par la biologie*, LGDJ, 1996, p.109; Gavarini L., « Experts et législateurs de la normalité de l'être humain : vers un eugénisme discret », in Testart J. (dir.), *Le magasin des enfants*, Gallimard, Folio/Actuel, 1994, p. 217; Mathieu B., « Force et faiblesse des droits fondamentaux comme instruments du droit de la bioéthique : le principe de dignité et les interventions sur le génome humain », *RFDpubl.*, 1999, p. 93.

Artikel 12 van het **Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde**⁶ voorziet ruimer dat enkel kan worden overgegaan tot predictieve tests voor genetische aandoeningen of tests waarmee ofwel de persoon kan worden geïdentificeerd als *drager van een gen dat verantwoordelijk is voor een aandoening, ofwel een predispositie of genetische vatbaarheid voor een aandoening* kan worden gedetecteerd, als dit gebeurt voor medische doeleinden of ten behoeve van medisch onderzoek en onder voorbehoud van een aangepast genetisch advies. Artikel 14 voegt eraan toe dat het gebruik van de technieken voor medisch begeleide voortplanting niet is toegestaan om het geslacht van het nog ongebooren kind te kiezen, tenzij om een ernstige erfelijke aandoening die samenhangt met het geslacht, te vermijden.

De **Universele verklaring over het menselijke genoom en de rechten van de mens**, zoals goedgekeurd door UNESCO op 11 november 1997, bevat enkel zeer algemene principes, evenals het principe volgens hetwelk « een onderzoek, een behandeling of een diagnose, met betrekking tot het genoom van een individu, pas kan worden uitgevoerd na een strikte voorafgaande evaluatie van de potentiële risico's en voordelen die ermee samenhangen en conform alle andere voorschriften die zijn voorzien door de nationale wetgeving » (art. 5, a). Onder de titel « Onderzoeken betreffende het menselijke genoom » wordt enerzijds voorzien dat geen enkel onderzoek betreffende het menselijke genoom, noch enige toepassing ervan, in het bijzonder op de domeinen van de biologie, de genetica en de geneeskunde, mag prevaleren op het respect voor de rechten van de mens, de fundamentele vrijheden en de menselijke waardigheid van het individu of, in voorkomend geval, van groepen individuen (art. 10) en anderzijds dat elkeen toegang moet hebben tot de vooruitgang van de biologie, de genetica en de geneeskunde met betrekking tot het menselijke genoom, met respect voor zijn waardigheid en zijn rechten. De vrijheid van onderzoek, welke noodzakelijk is voor de vooruitgang van de kennis, wordt voorgesteld als voortspruitend uit de vrijheid van denken, en de toepassingen van het onderzoek, met name die in biologie, genetica en geneeskunde, met betrekking tot het menselijke genoom, worden voorgesteld alsof ze moeten neigen naar de *verlichting van het lijden en de verbetering van de gezondheid van het individu en de mensheid in haar geheel* (art. 12).

Tot slot bevat de **Universele verklaring betreffende de bio-ethiek en de rechten van de mens**, goedgekeurd door UNESCO op 19 oktober 2005, geen enkele bepaling die specifiek betrekking heeft op medisch begeleide voortplanting (MBV) of PGD⁷.

3.2. Belgisch positief recht

⁶ « Verdrag voor de bescherming van de rechten van de mens en de waardigheid van het menselijk wezen ten aanzien van de toepassingen van de biologie en de geneeskunde », goedgekeurd door de Raad van Europa in Oviedo op 4 april 1997 maar niet ondertekend door België. Zie ook, voorafgaand, de Beginselen nr. 5 en 17 aangekondigd (in 1989) in het verslag van het ad hoc comité van experts over de vooruitgang van de biomedische wetenschappen van de Raad van Europa.

⁷ Het advies nr. 12 van de Europese Groep voor de ethiek van wetenschappen en nieuwe technologieën van 23 november 1998, betreffende de ethische aspecten van het onderzoek dat het gebruik van menselijke embryo's impliceert, bevat niet meer specifieke lessen met betrekking tot de medische indicaties die de toelucht tot PGD rechtvaardigen.

De **wet van 11 mei 2003 betreffende het onderzoek op embryo's in vitro**⁸ legt de voorwaarden vast waaraan deze onderzoeken moeten voldoen (art. 3) en ook de beperkingen die in acht moeten worden genomen (art. 5). In dat verband verbiedt de wet in het bijzonder onderzoek of behandelingen « *met een eugenetisch oogmerk uit te voeren, dit wil zeggen gericht op de selectie of de verbetering van niet-pathologische genetische kenmerken van de menselijke soort* » of « *gericht (...) op geslachtsselectie, met uitzondering van de selectie ter voorkoming van geslachtsgebonden ziekten* » (art. 5, 4° en 5°). De wet benadrukt het belang van de vrije geïnformeerde toestemming van de betrokken personen voor het gebruik van de gameten of de embryo's in vitro voor onderzoeksdoeleinden, in acht genomen dat zij alle noodzakelijke informatie hebben gekregen over de bepalingen van de wet, de techniek voor het verkrijgen van de gameten, *het doel*, de methodologie en de duur van het onderzoek of de behandeling (art. 8).

In zijn advies nr. 33 van 7 november 2005 betreffende somatische en germinale genwijzigingen met therapeutisch en/of optimaliserend doel (p. 10), heeft het Comité geoordeeld dat uit de voorbereidende werkzaamheden⁹ van die wet duidelijk blijkt dat de wetgever op het vlak van interventies op het menselijk genoom, een onderscheid heeft willen maken tussen de "kiembaantherapie" die erop gericht is de menselijke soort te verbeteren, wat moet worden verboden, en de "therapeutische kiembaantherapie" die erop gericht is een aantal ziekten te bestrijden, zoals de ziekte van Huntington, mucoviscidose, hemofilie, diverse neurodegeneratieve ziektes, wat toegelaten is.

Volgens dat advies, heeft de Belgische wetgever geacht dat de germinale genterapietechnieken die inwerken op een lijn gameten van een levend wezen, zouden kunnen toelaten die ziekten te overwinnen, voor dat wezen zelf *en voor zijn nakomelingschap*, en dat het dus gaat om een therapeutische doelstelling in de zin van artikel 3 van de wet van 11 mei 2003.

Deze principes zijn opgenomen in de **wet van 6 juli 2007 betreffende de medisch begeleide voortplanting (MBV)** en de bestemming van overtallige embryo's en gameten¹⁰. Deze wet is het resultaat van een wetsvoorstel dat is ingediend bij de Senaat op 23 november 2005 en dat, samen met allerlei teksten in verband met het draagmoederschap of de draagmoeders, het voorwerp uitmaakte van een advies van de Raad van State van 14 februari 2006 dat in het bijzonder betrekking had op de verenigbaarheid van de MBV, de gevolgen ervan en de regels die dit willen omkaderen met de hogere normen en de toepasselijke fundamentele rechten. Na een hoogstaand reflectiewerk, voornamelijk binnen

⁸ *B.S.*, 28 mei 2003; commentaren : Denies N., *J.T.*, 2003, p. 693; Leleu Y.-H., *R.T.D.F.*, 2003, p. 715. Koninklijk besluit van 15 februari 1999 houdende vaststelling van de normen waaraan de zorgprogramma's « reproductieve geneeskunde » moeten voldoen om erkend te worden (*B.S.*, 25 maart 1999), levert van zijn kant geen enkele relevante juridische of ethische aanwijzingen.

⁹ Uiteenzettingen van het wetsvoorstel ingediend door de heren Monfils en Mahoux, *Doc. parl., Senaat*, 2000-2001, nr. 2-695.

¹⁰ *B.S.*, 17 juli 2007; commentaren: Derèse M.-N. en Willems G., *R.T.D.F.*, 2008, p. 279; Genicot G., *J.T.*, p. 17; Nys H. en Wuyts T., *R.W.*, 2007-2008, p. 762. De bepalingen van de wet betreffende de PGD lijken conform te zijn met wat wordt voorgeschreven door de artikelen 11 tot 14 van het Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde (advies van de Raad van State van 14 februari 2006, *Doc. parl., Senaat*, 2005-2006, nr. 3-417/3, nr. 152).

de senaat, werd de tekst goedgekeurd in de Senaat op 15 juni 2006 en in de Kamer op 15 maart 2007¹¹. De wet definieert zeer ruim de genetische pre-implantatie diagnose als de « techniek die erin bestaat om in het kader van een in-vitrofertilisatie [procedure] één of meerdere genetische kenmerken van de embryo's *in vitro* te analyseren om inlichtingen te verzamelen die worden gebruikt om uit te maken welke embryo's worden ingeplant » (art. 2, t) en besteedt daaraan zijn artikelen 66 tot 72 die titel VI vormen.

Nadat « *eerlijke informatie* » over PGD door het geraadpleegde voortplantingscentrum werd verstrekt aan de wensouder(s) (art. 66), wordt tussen hen een *overeenkomst* opgesteld waarin uitdrukkelijk wordt vermeld dat de wensouder(s) instemt (instemmen) met de uitvoering van PGD, met dien verstande dat, in de veronderstelling dat het om een paar gaat, de overeenkomst moet worden ondertekend door de beide wensouders (art. 69). De PGD kan enkel worden uitgevoerd in een fertiliteitscentrum en een centrum voor menselijke erfelijkheid die daartoe een specifieke samenwerkingsovereenkomst hebben gesloten, waarbij het aantal fertiliteitssentra dat gemachtigd is om de PGD uit te voeren, beperkt is (art. 71 en 72).

In het hoofdstuk van de « *voorwaarden waaronder PGD geoorloofd is* » verbiedt de wet (art. 67) PGD met het oog op eugenetische selectie in de zin van de wet van 11 mei 2003 betreffende het onderzoek op embryo's *in vitro*, dat wil zeggen: indien de PGD gericht is op « *de selectie of de verbetering van niet-pathologische genetische kenmerken van de menselijke soort* »¹², en de PGD met het oog op *geslachtsselectie* in de zin van diezelfde wet met uitzondering van de « *selectie ter voorkoming van geslachtsgebonden ziekten* » met als achterliggend idee dat de diagnose dan een therapeutisch doel heeft¹³. Rekening houdend met deze redactie moet de wet zeker worden gelezen als dat ze een *algemene toelating* van de PGD bevat, *behalve* wanneer die gericht is op eugenetische selectie of op geslachtsselectie, met twee uitzonderingen op deze verbodsbepalingen: de selectie die het mogelijk maakt om de embryo's die getroffen zijn door geslachtsgebonden ziekten, weg te nemen en het uitzonderlijk toestaan van PGD in een delicate hypothese die sterk de aandacht heeft getrokken, namelijk « *in het therapeutisch belang van een reeds geboren kind van de wensouder(s)* », mits het geraadpleegde fertiliteitscentrum oordeelt dat « *de kindwens niet uitsluitend ten dienste staat van dat therapeutisch belang* » (art. 68)¹⁴. Het is dus vooral de gevoelige kwestie van de « *genesmiddelenbaby's* » (redderbaby's, designer

¹¹ Voornaamste parlementaire werken: wetsvoorstel van mevr. De Roeck, mevr. Defraigne en mevr. Durant en van de heren Mahoux en Vankrunkelsven, *parl. doc., Senaat*, 2004-2005, nr. 3-1440/1; advies van de Raad van State van 14 februari 2006, *parl. doc., Senaat*, 2005-2006, nr. 3-417/3; rapport opgemaakt in de Senaat in naam van de Commissie van sociale zaken door M. Cornil en mevr. De Schampheleere op 7 juni 2006, *parl. doc., Senaat*, 2005-2006, nr. 3-1440/9; rapport opgemaakt in de Kamer in naam van de Commissie volksgezondheid door de heren Germeaux en Chevalier op 9 maart 2007, *parl. doc., Kamer*, 2006-2007, nr. 51-2567/004.

¹² Over eugenetica, zie advies nr. 33 van het Comité van 7 november 2005 betreffende somatische en germinale genwijzigingen met therapeutische en/of optimaliserend doel, in het bijzonder pp. 10-18 (historische context, definities, negatieve eugenetica door de selectie van embryo's en/of foetus).

¹³ Over de selectie van het geslacht via PGD: Shapira A., « Preimplantation genetic diagnosis and sex selection : should we do it? » in Teboul G. (dir.), *Procréation et droits de l'enfant*, Bruylant/Nemesis, coll. Droit & Justice, 2004, nr. 57, p. 49.

¹⁴ Derèse M.-N. en Willems G., « La loi du 6 juillet 2007 relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes », *R.T.D.F.*, 2008, p. 347.

baby's) die, wegens de grote ethische implicaties die zij inhoudt, het voorwerp heeft uitgemaakt van de parlementaire debatten¹⁵, met uitsluiting van diegene waarop onderhavig advies betrekking heeft.

Het is evenwel niet zonder belang om op te merken dat op de vraag of PGD verboden is wanneer het gaat om *het therapeutisch belang van het nog ongeboren kind*, met name om bepaalde genetische *aandoeningen* te voorkomen, geantwoord werd dat dit geval « niets te maken heeft met eugenetica en, bijgevolg, niet onder het verbod valt » en « derhalve is toegestaan »¹⁶. De parlementaire werken bevestigen voor het overige de voorgaande lezing van de tekst, aangezien daaruit blijkt dat het niet de *wil van de wetgever was om PGD algemeen te verbieden en om het slechts in bepaalde uitzonderlijke omstandigheden toe te staan* – zoals sommigen het wensten – maar eerder om *het beheer van de PGD over te laten aan de centra voor fertiliteit en erfelijkheid en om alleen algemene bakens te formuleren* (verbod op eugenetica en geslachtselectie om niet-medische redenen)¹⁷. Als men een parallel trekt tussen de PGD en de *prenatale diagnose*¹⁸, dan moet erop gewezen worden dat een ongunstige prenatale diagnose de weg opent voor een therapeutische abortus (medische zwangerschapsonderbreking) die na 12 weken zwangerschap kan worden uitgevoerd en zonder maximale termijn (de levensvatbaarheid van de foetus vormt geen uiterste grens) wanneer het « *vaststaat* dat het kind dat geboren zal worden, zal lijden aan een *uiterst zware kwaal* die als ongeneeslijk wordt erkend op het ogenblik van de diagnose » (art. 350, al. 2, 4° van het Strafwetboek). Kern van de zaak is dat wanneer een dergelijke aandoening kan worden beschouwd als een ernstige foetale afwijking die een therapeutische abortus toelaat, de status van gezonde drager over het algemeen niet als een ernstige foetale afwijking kan worden beschouwd¹⁹.

De vraag naar de *medische indicaties voor PGD*, is niet opgelost door de wet en behoort dus tot de vragen die worden toevertrouwd aan de bevoegde centra voor erfelijkheid, waarover de parlementsleden het eens zijn dat ze uitmuntend werk leveren. Zodoende definieert de wet van 6 juli 2007, die geen strikt medische roeping heeft, niet de *aandoeningen* die kunnen worden beschouwd als voldoende ernstig om de « wegname » van het ene embryo

¹⁵ Derèse M.-N. en Willems G., *op. cit.*, pp. 349-350 en de geciteerde ref..

¹⁶ Rapport opgemaakt in de Senaat op 7 juni 2006, *parl. doc., Senaat*, 2005-2006, nr. 3-1440/9, pp.174-175.

¹⁷ Rapport opgemaakt in de Kamer op 9 maart 2007, *parl. doc., Kamer*, 2006-2007, nr. 51-2567/004, 46-47. Zowel in de Senaat als in de Kamer werden amendementen ingediend teneinde PGD enkel bij wijze van uitzondering toe te staan, voor de screening van een bijzonder ernstige genetische aandoening die als ongeneeslijk wordt erkend op het ogenblik van de diagnose en die voorafgaand nauwkeurig werd geïdentificeerd bij een van de ouders, en om te preciseren dat PGD enkel het onderzoek van deze aandoening evenals de middelen om die aandoening te behandelen, tot voorwerp mag hebben. Deze restrictieve amendementen werden verworpen.

¹⁸ Voorgesteld als de keuze om het minst goede te weigeren door eliminatie (« *refuser le pire par élimination* »), daar waar PGD voorgesteld wordt als de keuze voor de selectie van het beste (« *élire le meilleur par sélection* ») (Testart J., *La procréation médicalisée*, Flammarion, coll. Dominos, 1993, p. 100). Over PD kan het volgende werk worden geraadpleegd: Tilmans-Cabiaux C. et Duchêne J., (red.), *Risquer de naître. Médecine prénatale et tests génétiques*, P.U. Namén, 2002 en met name, vanuit juridisch oogpunt, de artikelen van Hautenne N. en Tilmans-Cabiaux C.

¹⁹ Cook R.J., Dickens B.M. en Fathalla M.F., « *Diagnostics prénatal et génétique préimplantatoire – Risques de transmission de maladies* », in *Santé de la reproduction et droits humains. Intégrer la médecine, l'éthique et le droit*, Parijs, Masson, 2005, p. 378 (over de ziekte van Tay-Sachs).

ten voordele van een ander te rechtvaardigen. Het lijkt logisch daaruit te moeten opmaken dat, wanneer de diagnose wijst op een of andere « imperfectie », een selectie kan volgen, aangezien dat de finaliteit is van deze techniek. De vraag om zijn toevlucht te nemen tot PGD om de geboorte van een kind te vermijden dat een *gezonde drager* is van een ernstige genetische aandoening, heeft *a fortiori*, de aandacht van de parlementsleden niet weerhouden, noch die van de commentatoren²⁰.

Als besluit kan vanuit juridisch oogpunt gesteld worden dat noch de wet van 6 juli 2007 waarvan de bepalingen met betrekking tot PGD beknopt zijn, noch de parlementaire voorbereiding ervan, PGD uitdrukkelijk verbieden in een hypothese die vergelijkbaar is met diegene die aanleiding heeft gegeven tot de vraag aan het Comité.

3.3. Rechtsvergelijking en adviezen van ethische instanties

De aard en de gevolgen van pre-implantatie genetische diagnose doen in alle landen de bezorgdheid ontstaan dat deze praktijk strikt omkaderd moet zijn. Hierna geven we een overzicht van de relevante recente documenten en analyses.

3.3.1. Frankrijk

Sedert 1994 wordt hier de pre-implantatie genetische diagnose toegestaan « bij wijze van uitzondering », wanneer « bij het paar, door hun familiale situatie, een grote kans bestaat dat het een kind ter wereld brengt met een bijzonder ernstige genetische aandoening, die als ongeneeslijk wordt erkend op het ogenblik van de diagnose »²¹. Als voorwaarde voor de uitvoering van de pre-implantatie genetische diagnose geldt de voorafgaandelijke identificatie bij een van de ouders of bij een van de onmiddellijke voorouders – in het geval van een ernstig invaliderende aandoening, die laat tot uiting komt en de levensverwachting vroegtijdig in het gedrang brengt – van de afwijking(en) die verantwoordelijk is (zijn) voor een dergelijke aandoening. De pre-implantatie genetische diagnose kan enkel het onderzoek van de aandoening in kwestie en de middelen om ze te voorkomen of te behandelen tot voorwerp hebben. In Frankrijk wordt de pre-implantatie genetische diagnose hoofdzakelijk gebruikt om bij het embryo de aanwezigheid op te sporen van afwijkingen die verantwoordelijk zijn voor zeer ernstige aandoeningen zoals mucoviscidose, de ziekte van Huntington, hemofilie of bepaalde vormen van myopathie, en die met zekerheid zullen optreden.

²⁰ Nys H. en Wuyts T. nemen er genoegen mee erop te wijzen dat PGD de selectie beoogt van de embryo's die niet zijn *getroffen* door een ernstige genetische aandoening (De wet betreffende de medisch begeleide voortplanting en de bestemming van de overtallige embryo's en de gameten, *R.W.*, 2007-2008, 775), terwijl, volgens Derèse M.-N. en Willems G. (*op. cit.*, 347, voetnoot 251), PGD « gewoonlijk wordt gebruikt om te vermijden dat een embryo wordt teruggeplaatst dat aanleiding zou geven tot de geboorte van een kind dat *drager* is van een ernstige genetische aandoening [het begrip *drager* houdt hier in dat het kind ook de aandoening zal ontwikkelen, en mag niet begrepen worden in de zin van *gezonde drager*] ».

²¹ Het juridisch regime van PGD in Frankrijk wordt in hoofdzaak gedefinieerd door de artikels L. 2131-4 en L. 2131-4-1 van de Code de la santé publique, die respectievelijk werden toegevoegd door de wetten nr. 94-654 van 29 juli 1994 en nr. 2004-800 van 6 augustus 2004.

In zijn advies nr. 72 van 4 juli 2002 « Réflexions sur l'extension du diagnostic pré-implantatoire »²², bespreekt het Comité consultatif national d'éthique français de uitbreiding van het gebruik van PGD. Het Franse Comité voorziet enkel een uitbreiding voor de gevallen van compatibele HLA*-typering met een kind (broertje of zusje) dat reeds ziek is (ziekte van Fanconi) en om de geboorte van een kind met het gen voor de ziekte van Huntington te vermijden wanneer de ouder zich beroept op zijn recht om niet te weten of hij al dan niet drager is van de ziekte. Er is dus geen sprake van gebruik van PGD om de geboorte van gezonde dragers van een ernstig invaliderende ziekte te vermijden, maar alleen van een uitbreiding van het gebruik van PGD niet alleen in het belang van het kind in wording, maar ook van derden (ouder, broer of zus).

Enkele maanden geleden is een controverse ontstaan rond het gebruik van de pre-implantatie genetische diagnose om de *predispositie voor bepaalde kankeraandoeningen* te onderzoeken. Op 12 oktober 2006 bestelde het « Agence de la Biomédecine » over dat onderwerp een rapport²³ waarin het volgende werd geconcludeerd: (vertaling)

« Het overzicht heeft aangetoond dat een klein aantal PD's en PGD's reeds wordt uitgevoerd in Frankrijk, met inachtneming van de huidige wettelijke bepalingen, voor erfelijke vormen van kanker of in het kader van aandoeningen die gepaard gaan met een kankerrisico. Men kan verwachten dat ze (de Centra) in de komende jaren meer vragen zullen krijgen voor dergelijke indicatie en dat de analyse van de te onderzoeken situaties moeilijker zal worden. De werkgroep heeft in aanmerking genomen dat het niet nodig was om de huidige wettelijke bepalingen te wijzigen, maar dat het daarentegen wel nodig was om de Centra bij hun beslissing te begeleiden door hen richtlijnen aan te reiken om de ernst en de ongeneeslijkheid van de erfelijke vormen van kanker die ze zullen moeten onderzoeken, te bevestigen.

De juridische en ethische discussie heeft de werkgroep er niet toe gebracht om PD te verkiezen boven PGD of omgekeerd. Wanneer die keuze mogelijk is, dat wil zeggen, wanneer het paar voldoet aan de noodzakelijke voorwaarden voor de uitvoering van een PGD, dan is het alleen het paar dat beslist, na gepaste informatie en geholpen door een aangepaste begeleiding. In het kader van deze reflectie werd een onderzoek uitgevoerd over de vraag om informatie over het gebruik van PD en PGD. Daaruit blijkt dat een geleidelijke stijging van de vraag naar PGD te verwachten valt. Die zal moeten worden opgevolgd en geanticipeerd op lange termijn teneinde de noodzakelijke middelen in termen van genetisch advies, medische begeleiding voortplanting en genetische analyses aan te passen ».

Op 28 maart 2008 heeft het « Agence de la Biomédecine », nadat ze akte heeft genomen van de conclusies van dat rapport, de uitbreiding van het gebruik van pre-implantatie genetische diagnose om erfelijke vormen van de ernstigste kankers op te sporen, goedgekeurd. De Franse senaat heeft in die context een vergelijkend onderzoek uitgevoerd van de bepalingen die de pre-implantatie genetische diagnose regelen in de belangrijkste Europese landen, in

²² Beschikbaar op de websitepagina www.ccne-ethique.fr/avis.php?debut=30.

²³ Rapport opgesteld op vraag van het *Agence de la Biomédecine et de l'Institut National du Cancer* « Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de cancers », beschikbaar op www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/pegh-dpi-etudes.aspx.

het bijzonder om te weten of de geldende regels het mogelijk maken om deze techniek toe te passen voor de opsporing van de afwijkingen die verantwoordelijk zijn voor bepaalde kankers²⁴.

3.3.2. Andere Europese landen

De aanbevelingen van de European Society of Human Genetics en de European Society of Human Reproduction and Embryology, 29 in totaal, werden gepubliceerd onder de titel 'The need for interaction between assisted reproduction technology and genetics'²⁵.

In het artikel wordt erop gewezen dat de technieken zowel in de voortplantingsgeneeskunde als in de genetica snel evolueren en dat ze vaak worden toegepast nog voordat de effecten ervan op lange termijn werkelijk bekend zijn. De twee verenigingen dringen dus aan op de noodzaak om duidelijke protocollen op te stellen en om de opvolging te organiseren, naar de volgende generaties toe. Ze pleiten voor de oprichting van centra voor medisch begeleide voortplanting in heel Europa en menen dat het gebruik van PGD als alternatief voor PD gerechtvaardigd is wanneer er een risico van overdracht van een erfelijke afwijking is.

Uit het onderzoek van de buitenlandse bepalingen blijkt niettemin dat de pre-implantatie genetische diagnose nog steeds verboden is in Duitsland, Oostenrijk, Italië en Zwitserland²⁶ en dat de landen die het toestaan – dat wil zeggen België, Denemarken, Spanje, Nederland en het Verenigd Koninkrijk – het toepassingsgebied ervan geleidelijk uitbreiden, maar zonder noodzakelijkerwijs het gebruik ervan te voorzien om een predispositie voor kanker op te sporen. Deze vijf landen, die het gebruik van pre-implantatie genetische diagnose legitimeren, definiëren het toepassingsgebied ervan in wetten of reglementen. Er dient opgemerkt dat de Nederlandse Gezondheidsraad zich in zijn advies van 18 januari 2006 gunstig uitspreekt over een uitbreiding van PGD om te vermijden dat gezonde dragerembryo's worden teruggeplaatst, op voorwaarde echter dat hiervoor geen nieuwe ovariële stimulatiecyclus wordt uitgevoerd.²⁷

We zien dat de definitie van de afwijkingen die kunnen worden opgespoord dankzij de pre-

²⁴ Vergelijkende wetgevende studie van de Franse Senaat over pre-implantatie genetische diagnose van 13 oktober 2008, *Etude de législation comparée n° 188*, beschikbaar op het volgende adres www.senat.fr/noticerap/2008/lc188-notice.html.

²⁵ « The need for interaction between assisted reproduction technology and genetics: recommendations of the european societies of human genetics and human reproduction embryology », *European journal of human genetics*, 2006, 14, pp. 509-511.

²⁶ Dit verbod vloeit voort uit de wet in Zwitserland, in Duitsland en in Oostenrijk, maar niet in Italië, waar de situatie binnenkort zou kunnen evolueren. De Zwitserse wetgeving die de medisch begeleide voortplanting regelt, verbiedt uitdrukkelijk de pre-implantatie genetische diagnose. Daarentegen bevatten de Duitse en Oostenrijkse wetten geen enkel uitdrukkelijk verbod, maar verschillende bepalingen zijn onverenigbaar met deze praktijk. In Italië kan de wet van 19 februari 2004 betreffende de medisch begeleide voortplanting worden geïnterpreteerd alsof ze het gebruik van de pre-implantatie genetische diagnose niet belet, maar de richtlijnen die in juli 2004 werden afgekondigd via reglementen voor de toepassing ervan, sloten deze praktijk ondubbelzinnig uit. Aangezien nieuwe richtlijnen, gepubliceerd in april 2008, dat verbod hebben opgeheven, zou de pre-implantatie genetische diagnose, die werd uitgevoerd vóór de inwerkingtreding van de wet van 2004, binnenkort opnieuw kunnen worden voorgesteld aan paren met bepaalde genetische aandoeningen.

²⁷ *Preimplantatie genetische diagnose en screening*, Advies van de Nederlandse Gezondheidsraad van 18 januari 2006, beschikbaar op de websitepagina www.gr.nl/adviezen.php?Jaar=2006.

implantatie genetische diagnose, nauwelijks evolueert. Algemeen wordt de pre-implantatie genetische diagnose voorbehouden voor de opsporing van genetische of chromosomale afwijkingen die verantwoordelijk zijn voor ongeneeslijke aandoeningen die vroeg optreden, waarbij de familiale situatie laat vermoeden dat er een groot risico bestaat voor het embryo. Om de patiënten niet te stigmatiseren, stelt geen enkele tekst een lijst op van de afwijkingen waarvoor het legitiem is om ze op te sporen met behulp van de pre-implantatie genetische diagnose. Het zijn de instellingen die de pre-implantatie genetische diagnose uitvoeren of de instanties die hen hiertoe machtigen, die bepalen in welke gevallen het gebruik van pre-implantatie genetische diagnose gerechtvaardigd is.

4. Ethische beschouwingen

De levenskwaliteit van kinderen met een ernstige erfelijke aandoening kan aanzienlijk verminderd zijn. Zelfs als een ziekte zich slechts op latere leeftijd manifesteert, gaat zij meestal gepaard met aanzienlijke fysieke en/of psychische pijn voor de betrokkene.

Het verzekeren van familiale, psychologische, medische, sociale en pedagogische ondersteuning voor deze kinderen, is een taak van grote omvang die persoonlijke inspanningen alsook aanzienlijke financiële middelen vergt. Deze personen moeten ook optimaal geïntegreerd kunnen worden binnen de maatschappij in volle respect voor hun menselijke waardigheid. Het is niettemin gerechtvaardigd dat toekomstige ouders die weten dat zij een risico hebben op de geboorte van een ernstig ziek kind, voorzorgen nemen om dat te voorkomen. Het is ook legitiem voor een maatschappij om de nodige middelen daarvoor toe te kennen aan deze ouders.

In de mate dat nieuwe technologische ontwikkelingen – prenatale diagnose (PD) en pre-implantatie genetische diagnose (PGD) - het mogelijk maken om uit te maken of een foetus (PD) of een embryo (PGD) aangetast is of niet, lijkt het ethisch verantwoord om op één van deze technieken een beroep te doen om de geboorte van kinderen met een ernstige erfelijke aandoening te voorkomen. Wanneer de rechtstreekse opsporing van een X-gebonden aandoening niet mogelijk is, stemt het Comité²⁸ in met de toepassing van postconceptionele methoden voor geslachtskeuze vanuit de overweging dat enkel deze methoden de nodige garanties bieden om de geboorte van zwaar zieke kinderen te voorkomen.

4.1. Kiezen tussen prenatale diagnose (PD) of pre-implantatie genetische diagnose (PGD)

In zijn advies nr. 18²⁹ gaat het Comité uitvoerig in op de verschillende visies over het statuut van het embryo en komt het tot de conclusie dat hierover binnen het Comité twee tegengestelde meningen worden aangevoerd. Voor sommige leden moet een embryo vanaf het moment van de bevruchting van de eicel als een persoon beschouwd worden, en moet

²⁸ Advies nr. 3 van 17 november 1997 van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek betreffende geslachtskeuze.

²⁹ Advies nr. 18 van 16 september 2002 van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek betreffende het onderzoek op het menselijk embryo *in vitro*.

het alsdusdanig beschermd en behandeld worden. Deze leden zullen dus bezwaren uiten tegen de eliminatie van gezonde dragerembryo's. Omdat ze zich er echter bewust van zijn dat niet alle embryo's kunnen worden teruggeplaatst, lijkt het hen logisch dat wanneer moet worden gekozen, de ouders de wens kunnen uitdrukken dat embryo's worden geselecteerd die geen drager zijn van de aandoening. Andere leden zijn van oordeel dat men een embryo slechts als een persoon kan beschouwen vanaf een bepaalde ontwikkelingsgraad. Volgens hen kan een embryo dat pas verwekt is en waarop PGD wordt toegepast niet gelijkgesteld worden met een te beschermen persoon. Ze hebben dus geen morele bezwaren tegen de eliminatie van gezonde dragerembryo's, indien dit overeenstemt met de wensen van de ouders.

Indien er geen fertiliteitsproblemen zijn, kan men zich de vraag stellen of het aanvaardbaar is om tot PGD over te gaan wanneer prenatale diagnose mogelijk is. PGD impliceert immers een medisch begeleide bevruchting, wat vaak belastend is voor de toekomstige moeders, en gaat gepaard met een zekere maatschappelijke kost. In-vitrofertilisatie (IVF) is niet zonder gevaar, noch voor de moeder (infectierisico, ovarieel hyperstimulatiesyndroom), noch voor de baby (toegenomen neonatale morbiditeit en mortaliteit).

Anderzijds gaat prenatale diagnose gepaard met een bijkomend risico (0,5 op 100) op een miskraam. Indien de foetus aangetast is, impliceert dat een zwangerschapsafbreking vanaf drie maanden zwangerschap, wat meestal een zware psychische belasting betekent voor de ouders die waarschijnlijk al affectief geïnvesteerd hebben in de foetus als hun toekomstig kind. Het is bovendien mogelijk dat er meerdere opeenvolgende zwangerschappen dienen afgebroken te worden vooraleer er een niet-aangetaste foetus komt. Als, bijvoorbeeld, de kans om een aangetast kind voort te brengen 1 op 4 bedraagt, zullen sommige paren slechts na meerdere zwangerschappen een niet-aangetast kind verwachten.

De leden van het Comité die van mening zijn dat de beschermwaardigheid van het embryo toeneemt met zijn stadium van ontwikkeling, zouden bovendien vanuit een ethisch standpunt de voorkeur kunnen geven aan het beroep op PGD, ongeacht de zwaarte van de procedure, boven het uitvoeren van een prenatale diagnose. Het voornaamste voordeel van PGD is immers dat een zwangerschapsafbreking kan worden vermeden; er werd opgemerkt dat dit de hoofdreden vormt voor de meerderheid van de paren die er een beroep op doen, aangezien deze paren vaak reeds de ongelukkige ervaring van een zwangerschapsafbreking om medische redenen hebben meegemaakt³⁰.

Merken we hier op dat in Italië, reeds in 1994, 73 % beta-thalassemiepatiënten (een

³⁰ Vekemans M., Frydman R. et Munnich A., « Diagnostic pré-implantatoire » in *Diagnostic prénatal, pratiques et enjeux*, Inserm, coll. Questions en santé publique, 2003, p. 54. Deze auteurs verduidelijken dat paren die een beroep doen op PGD over het algemeen al een aangetast kind hebben en de gevolgen van de op te sporen ziekte goed kennen. Ze besluiten (p. 57) dat men steeds voor ogen moet houden dat deze diagnosemethode uitsluitend werd ontwikkeld om een oplossing te bieden voor de ontredde van gezinnen ten aanzien van een kind met een genetische ziekte, en dat dit dus de hoofdbedoeling ervan blijft.

autosomaal recessieve hemoglobinopathie) PGD detectie verkozen boven PD³¹.

De leden van het Comité denken dat het de intentionele ouders toekomt om te kiezen voor prenatale diagnose of voor PGD, indien ze het risico lopen dat ze het leven zullen schenken aan een kind met een ernstige erfelijke aandoening, ongeacht het feit of ze een fertiliteitsprobleem hebben of niet. Zij bevelen aan dat in families met een erfelijke aandoening zowel PGD als prenatale diagnose een optie moeten kunnen zijn³². Ze sluiten echter ook aan bij de mening van de Nederlandse Gezondheidsraad waar deze onderstreept dat ervoor dient « gewaakt te worden dat de mogelijkheid om PGD te verrichten niet leidt tot sociale druk om er gebruik van te maken » en dat « het waarborgen van solidariteit een belangrijk aandachtspunt [moet] blijven »³³.

4.2. Ethische beschouwingen in vier verschillende situaties

4.2.1. Een paar dat beroep doet op medisch begeleide voortplanting (MBV) wegens fertiliteitsproblemen en een risico heeft om een mutatie door te geven die een ernstige erfelijke aandoening veroorzaakt

Indien de wensouders een fertiliteitsprobleem hebben en hoe dan ook een beroep moeten doen op medische begeleide bevruchting, lijkt het logisch, wanneer zij een hoog risico hebben op kinderen met een ernstig erfelijke aandoening en de geboorte ervan wensen te voorkomen, dat zij een beroep kunnen doen op PGD.

Zij zullen dan vragen om de aangetaste embryo's niet terug te plaatsen. Het is mogelijk dat zij ook de wens uitdrukken om géén gezonde dragers van de aandoening terug te plaatsen, om hun nakomelingen de psychologische last van een genetische afwijking en van een risicovolle zwangerschap te besparen.

Vanuit een ethisch standpunt doet een dergelijk verzoek vragen rijzen, aangezien het hier gaat over het uitsluiten van gezonde dragers, dus kinderen die niet aan de aandoening zullen lijden³⁴.

³¹ Palomba M.I., Monni G., *et al.*, « Psychological implications and acceptability of preimplantation diagnosis », *Human Reproduction*, 1994, 9, pp. 360-62.

³² Recommendations of the European Societies of Human Genetics and Human Reproduction and Embryology, « The need for interaction between assisted reproduction technology and genetics », *European Journal of Human Genetics*, 2006, 14, pp. 509-511.

³³ Preimplantatie genetische diagnose en screening. Advies van de Nederlandse Gezondheidsraad van 18 januari 2006, p. 34.

³⁴ Zoals Sèle en Testart aangeven, moeten « stevige waarschuwingen gehandhaafd blijven, wil men vermijden dat van een medisch begeleide voortplanting ongemerkt wordt overgegaan tot een echte genetisch gecontroleerde pro-ovictie ». Ze aanvaarden echter dat als de hoofddoelstelling is bereikt, met name « de uitsluiting van de embryo's die de mutatie vertonen, d.w.z. de embryo's die door de op te sporen ziekte zijn aangetast », « er nog een aantal embryo's overblijft waardoor een tweede of derde intentiekeuze mogelijk is op andere criteria. Bijvoorbeeld, naar aanleiding van de enige geïdentificeerde mutatie kan men embryo's opsporen die niet ziek zijn, maar die gezonde dragers zijn van deze mutatie. Een tweede intentiekeuze kan ertoe leiden om deze embryo's te elimineren, niet meer voor wat ze zijn, want ze zijn gezond, maar voor het ongunstige gen dat ze achteraf zouden kunnen overdragen », (Sèle B. en Testart J., « Le diagnostic préimplantatoire: quels outils, pour quelle quête? », dans Feuillet-Le Mintier B. (red.), *Les lois « bioéthique » à l'épreuve des faits. Réalités et perspectives*,

Alle leden van het Comité zijn van mening dat dit verzoek in principe nochtans ontvankelijk is en denken dat bij PGD embryo's kunnen worden geselecteerd die geen drager zijn van de mutatie³⁵.

Volgens bepaalde leden van het Comité is het verzoek in principe wel ontvankelijk, maar moeten daarnaast andere voorwaarden worden onderzocht, zoals bijvoorbeeld de vraag of uitsluiting van gezonde dragers al dan niet impliceert dat er een nieuwe ovariële stimulatiecycclus moet worden opgestart. Deze leden denken dat indien de toekomstige ouders niet over voldoende embryo's beschikken die de vereiste ontwikkelingskwaliteit vertonen om te kunnen hopen op een zwangerschap die goed afloopt, er niet kan worden ingegaan op hun verzoek. Volgens hen kan het opstarten van een nieuwe ovariële stimulatiecycclus in dat geval niet worden gerechtvaardigd, gezien de risico's die de vrouw bij elke stimulatiecycclus loopt. Ze denken ook dat het hervatten van een ovariële stimulatiecycclus de MBV-centra nodeloos belast en bijgevolg een ongerechtvaardigde maatschappelijke kost vertegenwoordigt. Deze leden delen dus het advies van de Nederlandse Gezondheidsraad die aanbeveelt om het niet terugplaatsen van embryo's die gezonde dragers zijn te beperken tot die situaties die geen nieuwe ovariële stimulatiecycclus impliceren.

Andere leden zijn van mening dat het enkel aan de toekomstige ouders toekomt om te beslissen welke risico's zij nemen en derhalve te oordelen of ze al dan niet een nieuwe cycclus wensen te starten, ongeacht het feit of ze met fertiliteitsproblemen worden geconfronteerd of niet. In elk geval, ongeacht of het gaat om ouders die uit noodzaak een beroep doen op MBV en tegelijk een hoog risico hebben op de geboorte van een kind met een ernstige erfelijke ziekte, of om ouders die er een beroep op doen omdat ze PGD wensen terwijl ze geen fertiliteitsprobleem hebben (zie 4.2.2.), is het altijd nodig om met hen alle mogelijke scenario's te bespreken voordat een IVF wordt opgestart die gepaard gaat met een PGD, ook al is in elke concrete situatie opnieuw overleg met hen wenselijk³⁶. Indien het fertiliteitscentrum omwille van morele of materiële overwegingen zelf duidelijke limieten stelt, is het absoluut noodzakelijk dat de toekomstige ouders hierover vooraf worden ingelicht.

PUF, 1999, pp. 161-163). Het is interessant om op te merken dat zes jaar voordien, Testart een verbod op PGD voorstelde (*La procréation médicalisée*, Flammarion, coll. Dominos, 1993, pp. 95-103).

³⁵ Voor een diepgaandere bespreking, cf. de Wert G., « Preimplantation genetic diagnosis: the ethics of intermediate cases », *Human Reproduction*, 2005, vol. 20, pp. 3264-3265, met inbegrip van de reactie van Ray P.F., « Ethics and genetics of carrier embryos », *Human Reproduction*, 2006, vol. 21, pp. 2722-2723. Er wordt eveneens verwezen naar de talrijke reflecties die het Comité heeft uitgebracht in zijn advies nr. 33 van 7 november 2005 betreffende somatische en germinale genwijzigingen met therapeutisch en/of optimaliserend doel.

³⁶ Het Comité onderschrijft de hierboven vermelde aanbevelingen die in deze zin werden uitgebracht door de European Societies of Human Genetics and Human Reproduction and Embryology (*European Journal of Human Genetics*, 2006, 14, pp. 509-511) over de absolute noodzaak van een correcte diagnose en een volledig genetisch, medisch en psychologisch advies, zowel vóór als na de test. Eén van deze aanbevelingen luidt om PGD slechts te overwegen in de context van alle andere mogelijke opties, waarbij zorgvuldig alle voor- en nadelen worden beoordeeld, en PGD slechts uit te voeren indien het paar ermee instemt om het resultaat te kennen en alle implicaties van de test aanvaardt.

4.2.2. Een paar zonder fertiliteitsproblemen wenst een beroep te doen op PGD om de geboorte van kinderen met een ernstige erfelijke aandoening te voorkomen

Deze situatie kan zich voordoen wanneer de vrouw draagster is van een mutatie op het X-chromosoom. Indien de ouders hebben geopteerd voor PGD om de niet-aangetaste embryo's te selecteren, is het mogelijk dat ze terzelfdertijd eveneens de terugplaatsing van gezonde dragerembryo's willen vermijden³⁷.

Net als in de hierboven beschreven gevallen is dit verzoek in principe ontvankelijk en kan bij het uitvoeren van PGD de selectie van embryo's die geen dragers zijn van de mutatie overwogen worden.

Zoals ook uiteengezet in 4.2.1., menen sommige leden nochtans dat de ontvankelijkheid van dit verzoek afhangt van het aantal embryo's van goede kwaliteit waarover het paar beschikt. Voor deze leden kan de morfologische kwaliteit van de embryo's een doorslaggevend element zijn in de beslissing aangaande terugplaatsing of eventuele initiatie van een nieuwe ovariële stimulatiecyclus.

Andere leden zijn van mening dat het enkel aan de ouders toekomt om te kiezen voor een nieuwe ovariële stimulatiecyclus indien alleen de gezonde dragerembryo's van goede kwaliteit zijn. Voor deze leden is deze situatie niet volledig identiek aan de situatie van ouders die met fertiliteitsproblemen kampen. In de gevallen waarvan hier sprake is, doen de ouders een beroep op medisch begeleide voortplanting (MBV) om te vermijden dat ze kinderen met een ernstige erfelijke aandoening ter wereld brengen, wat op zich niet onbeduidend is, zeker niet voor de vrouw. Indien de vrouw beslist dat ze liever een nieuwe cyclus ondergaat om te voorkomen dat ze een kind baart dat een gezonde drager is en dat het risico loopt om de mutatie over te dragen naar de volgende generaties, meer bepaald aan één van haar dochters, die zelf eventueel een beroep zullen moeten doen op MBV, zijn deze leden van mening dat deze beslissing gerechtvaardigd is.

4.2.3. Een paar zonder fertiliteitsproblemen wenst een beroep te doen op PGD uitsluitend om de geboorte van gezonde draagsters voor een X-gebonden aandoening te voorkomen

De vraag naar de rechtmatigheid van de uitsluiting van gezonde dragerembryo's rijst hier op een andere manier. Het beroep doen op PGD heeft in dit geval niet tot doel de geboorte te vermijden van aangetaste kinderen, maar beoogt enkel de geboorte te vermijden van gezonde dragers.

³⁷ In dat verband « lijkt het negeren van de informatie over het statuut van drager problematisch, terwijl de preselectie van niet-dragereembryo's duidelijk redelijk is, want dat zo kan worden vermeden dat toekomstige vrouwen moeilijke beslissingen moeten nemen »; « de aanvullende selectie waarbij vrouwelijke embryo's die dragers zijn worden geweerd, zou wel moreel gerechtvaardigd kunnen zijn » en « het verlies van gezonde vrouwelijke embryo's zou niet onevenredig zijn » met het doel "voor de toekomstige kinderen reproductieve dilemma's te vermijden die verband houden met ernstige gezondheidsrisico's voor de kleinkinderen », zodat « het gezondheidsvoordeel transgeneratieel is » (de Wert G., « Preimplantation genetic diagnosis: the ethics of intermediate cases », *Human Reproduction*, 2005, vol. 20, pp. 3264-3265, vrije vertaling).

Wanneer de vader drager is van een afwijking op chromosoom X, zullen alle kinderen gezond zijn, maar de meisjes zullen draagsters zijn van de afwijking. Een meisje dat een gezonde draagster is, loopt het risico om een aangetaste zoon ter wereld te brengen. Haar ouders vrezen aldus dat de ziekte van de vader tot uiting komt bij één van hun kleinkinderen en, in het ergste geval, aanleiding geeft tot nieuwe drama's in de volgende generaties. Sommige personen hebben geleden onder het bestaan van een erfelijke afwijking, meer bepaald om een partner te vinden, en willen kost wat kost het opnieuw optreden ervan in de toekomstige generaties voorkomen. Men kan gemakkelijk begrijpen dat ouders met goede bedoelingen hun kinderen willen beschermen tegen latere zorgen. Wanneer de vader die is aangetast door een X-gebonden aandoening erg heeft geleden onder zijn ziekte, lijkt het nogal aannemelijk dat hij in geen geval wil dat één van zijn kleinzonen eraan zou lijden.

Zoals de Nederlandse Gezondheidsraad preciseert, is het onmogelijk om een objectief wetenschappelijke definitie te geven van een « ernstige aandoening » omdat ze o.m. afhankelijk blijkt van de beleving van de familie. Vanuit een zuiver psychologisch oogpunt is het voor het persoonlijk evenwicht van de vader te begrijpen dat men wil vermijden om hem de schuld te laten dragen dat hij een genetisch defect heeft overgedragen waardoor zijn nakomelingen ernstig ziek zijn.

Als de dochter die gezonde draagster is van het afwijkend gen op het X-chromosoom, de geboorte van een aangetaste zoon wil vermijden, kan ze eventueel opteren voor PGD voor het opsporen van de mutatie. Bijkomend kan ze er voor opteren om de geboorte van een dochter die gezonde draagster is, te voorkomen. Hier hebben we dus opnieuw te maken met de situatie geschetst in 4.2.2..

Echter, zal de evolutie van de technologie het binnen 20 jaar niet mogelijk maken om de geboorte van kinderen met een ernstige aandoening gemakkelijker te voorkomen en zal de belasting van een medische begeleide voortplanting binnen afzienbare tijd niet aanzienlijk minder zijn? Uiteindelijk wensen de intentionele ouders vandaag op radicale wijze problemen op te lossen die zich morgen misschien niet zullen stellen.

Deze situatie roept vragen op over het recht van de ouders om te beslissen welke levensomstandigheden zij aanvaardbaar achten om kinderen ter wereld te brengen. Aangaande de dilemma's die daaruit kunnen voortvloeien, menen sommige leden van het Comité dat het duidelijk toekomt aan de ouders om te beslissen wat hen het meest ethisch lijkt: tot elke prijs eventuele latere complicaties voor hun nakomelingen voorkomen en, desgevallend, een nieuwe ovariële stimulatiecyclus ondergaan, of hopen dat hun kinderen daarvan gespaard zullen blijven of de kracht en de middelen zullen hebben om de problemen het hoofd te bieden.

Andere leden zijn van mening dat in principe nooit een PGD-verzoek mag worden ingewilligd wanneer het enige doel is de terugplaatsing van gezonde dragersembryo's te vermijden, aangezien deze kinderen gezond zijn. Hoewel ze goed de bezorgdheid begrijpen van de ouders die hun toekomstige kinderen problemen willen besparen, vinden ze evenwel dat

men hen tot rede moet brengen, rekening houdend met de huidige belasting die MBV (medisch begeleide voortplanting) en PGD voor de maatschappij betekent, en meer bepaald voor de medische teams. Volgens hen verantwoordt niets dat dergelijke onderzoeken vandaag worden uitgevoerd als het erom gaat toekomstige generaties te beschermen voor wie het probleem zich misschien niet zal stellen, bijv. omdat de nakomeling geen kinderen wenst. En zelfs indien het zich wel zou stellen, heeft het een grote kans om in de toekomst gemakkelijker te worden opgelost. Hun inziens is dit verzoek van de ouders onevenredig. Hoewel ze toegeven dat het normaal is dat toekomstige ouders het beste willen voor hun kinderen merken ze op dat het hele leven een risicovolle onderneming is en dat het onmogelijk en zelfs schadelijk is om deze kinderen te willen beschermen tegen alle toekomstige tegenspoed waarmee ze geconfronteerd kunnen worden.

Sommige van deze leden nemen een minder uitgesproken standpunt in en voeren aan dat het vanuit ethisch oogpunt gerechtvaardigd is om rekening te houden met de ervaring van de ouders die het verzoek formuleren. In uitzonderlijke situaties lijkt het hen om hoofdzakelijk psychologische redenen aanvaardbaar om hun verzoek in overweging te nemen. Eens volwassen, zullen deze vrouwen of mannen, die op hun beurt intentionele ouders zijn geworden, immers met dezelfde moeilijkheden kampen als hun eigen ouders en het lijkt op het eerste gezicht begrijpelijk dat hun ouders hen, in de mate van het mogelijke, die last wensen te besparen. Sommige ouders kunnen ook de reactie van hun kinderen vrezen als ze hun moeten meedelen dat ze drager zijn van een mutatie. Men kan zich voorstellen dat deze gezonde dragers hun ouders zouden kunnen beschuldigen dat ze het realiseren van hun eigen kindwens hebben laten primeren op de eventuele gevolgen van gezond dragerschap voor de levenskwaliteit van hun kinderen. Andere ouders vrezen dat hun kinderen, als de tijd is gekomen, misschien geen rekening zullen houden met het eventueel erfelijk risico. Ze zijn van mening dat het hun verantwoordelijkheid is om alles in het werk te stellen om het erfelijk risico te elimineren.

Nog andere leden menen dat het onmogelijk is om de kinderen te behoeden voor alle risico's van het leven. Deze situatie lijkt hen echter heel bijzonder aangezien het er niet om gaat het kind te beschermen tegen een ongedefinieerd risico dat het eventueel zou lopen, maar het te behoeden voor een zeker risico, namelijk het nemen van moeilijke procreatieve beslissingen, dat men het welbewust zou laten lopen.

Deze leden merken ook op dat het niet alleen onmogelijk is om de toekomst van deze kinderen te voorzien en dus vooruit te lopen op hun eventuele eigen kindwens, maar ook om hun houding te voorspellen ten aanzien van het risico dat ze lopen om kinderen met een ernstige erfelijke ziekte ter wereld te brengen. Alle leden zijn het erover eens dat, wanneer een kind drager is of zou kunnen zijn van de mutatie voor een ernstige erfelijke ziekte, dit openlijk moet kunnen besproken worden binnen het gezin. Bepaalde leden merken evenwel op dat het op de hoogte zijn van de volledige klinische expressie van een ernstige erfelijke ziekte niet noodzakelijk impliceert dat men ermee kan omgaan. Sommige personen hebben de neiging om een realiteit die pijnlijk is, te ontkennen. Wanneer de intentionele ouders twifelen of hun kinderen bekwaam zullen zijn om op een verantwoordelijke wijze om te gaan met het drager zijn van een ernstige erfelijke ziekte, rechtvaardigt deze twijfel op

ethisch vlak hun verzoek om de terugplaatsing van gezonde dragerembryo's te vermijden. Voor zover de mutatie over verschillende generaties kan worden overgedragen, lijkt het hen onvoorzichtig om de mutatie bewust over te dragen.

Voor deze leden is het in de eerste plaats aan de ouders om te beslissen of ze al dan niet aanvaarden of ze hun kinderen met dit type van problemen willen confronteren. Deze leden zijn verre van ongevoelig voor het risico van overbelasting die de toevlucht tot PGD kan veroorzaken voor de genetische en MBV-centra, en zelfs voor andere intentionele ouders voor wie niet te gelegener tijd de zorg zou kunnen worden opgenomen. Zij menen evenwel dat de maatschappij de nodige middelen daarvoor moet voorzien voor die centra. Overigens kan niet worden uitgesloten dat de maatschappij er op langere termijn voordeel zou uithalen.

4.2.4. Een paar zonder fertiliteitsproblemen wenst een beroep te doen op PGD uitsluitend om de geboorte van gezonde dragers/draagsters voor een autosomaal recessieve aandoening te voorkomen

We bespreken hier verder twee relatief frequente aandoeningen: mucoviscidose en sikkelcelanemie. Voor mucoviscidose is de situatie enkel problematisch wanneer beide ouders dragers zijn. De kans op een aangetast kind is 1 op vier. Twee op vier embryo's zullen gezonde dragers zijn van het gen en 1 op 4 zal noch aangetast, noch drager zijn. Vermits de ziekte sterk invaliderend is, is het ethisch verantwoord om in dat geval uit te maken of men met een aangetast embryo te maken heeft of niet. Indien er PGD gebeurt, kan het probleem van de eliminatie van gezonde dragerembryo's zich stellen. De kans dat een drager van het recessief gen een andere drager ontmoet is echter relatief klein (1 op 20) zodat de eliminatie van gezonde dragers louter op basis hiervan niet echt gewettigd lijkt te zijn.

In het geval van sikkelcelanemie, een hemoglobinoopathie met eveneens een zware belasting voor de aangetaste persoon, is de ethische kwestie ingewikkelder. De incidentie van gezonde dragers van sikkelcelanemie in malariaregio's, vooral daar waar *plasmodium falciparum* de ziekteverwekker is, stijgt er voortdurend. Dragere van sikkelcelanemie genieten immers een natuurlijke bescherming tegen de neurologische, vaak dodelijke verwickelingen van malaria. Hun aantal stijgt dus in de globale bevolking, zodat de kans dat beide ouders gezonde dragers zijn van de mutatie voor sikkelcelanemie toeneemt en dus ook het aantal zieke kinderen.

Men zou er derhalve kunnen voor pleiten om dragerembryo's te vermijden met de bedoeling het aantal sikkelcelanemiepatiënten te verminderen. Vermits totnogtoe geen efficiënte therapie bestaat tegen cerebrale malaria impliceert dit scenario echter een stijging van het aantal sterfgevallen omwille van malaria, althans in zwart Afrika, in sommige streken in Azië en in Zuid-Amerika. Maar de incidentie van sikkelcelanemie is ook aan het stijgen in de rijkere landen (1 op 2000 geboortes), waar geen malaria voorkomt. Hier stelt zich dus zeker de vraag of het elimineren van gezonde dragerembryo's ethisch gerechtvaardigd is, vermits

dit statistisch gezien maar heel weinig of zelfs geen impact heeft op de incidentie van de sikkelcelanemie.

Omwille van redenen die hun eigen zijn kunnen sommige ouders, van wie er één drager is van een autosomaal recessieve aandoening, een buitengewone angst ontwikkeld hebben voor het idee deze mutatie door te geven aan hun nakomelingen. Dat kan het geval zijn voor mucoviscidose, aangezien de ouder die daarvan drager is, naaste familieleden met mucoviscidose kan gekend hebben. Zoals reeds eerder vermeld, loopt een drager actueel een risico van 1 op 20 om een partner te ontmoeten die eveneens een gezonde drager is van aandoening. Rekening houdend met de belasting en de kostprijs van PGD lijkt het, vanuit ethisch standpunt, weinig legitiem om de vraag van wensouders naar PGD in te willigen, wanneer één enkele ouder drager is van de mutatie en er dus géén enkel risico bestaat om een aangetast kind ter wereld te brengen³⁸. Niettemin vinden sommige leden dat wanneer toekomstige ouders er niet in slagen, na verscheidene gesprekken met ad hoc specialisten, hun angst te relativiseren en er zich dus van onthouden hun verlangen naar een genetisch eigen kind te concretiseren, uit angst een kind voort te brengen dat een gezonde drager is, het verzoek van deze ouders met welwillendheid moet onderzocht worden en eventueel per uitzondering kan ingewilligd worden.

5. Besluiten en aanbevelingen

Dit advies heeft betrekking op PGD voor de opsporing van embryo's die *gezonde dragers* zijn van een mutatie voor een ernstige erfelijke aandoening waarvoor hun nakomelingen een verhoogd risico (kunnen) hebben, m.a.w. deze nakomelingen kunnen aangetast zijn of de aandoening ontwikkelen.

Die toepassing van PGD moet onderscheiden worden van deze die gericht is op het voorkomen van de geboorte van een kind dat *aangetast* is door de ziekte.

Alle leden van het Comité menen dat wanneer ouders een verhoogd risico hebben op de geboorte van een kind dat *aangetast* is door een ernstige erfelijke aandoening, het aan hen toekomt om na specifieke genetische informatie en counseling, te beslissen tot welke techniek ze wensen hun toevlucht te nemen indien ze het risico wensen te vermijden op de geboorte van een ernstig ziek kind. Met andere woorden, dient in die hypothese, ook als er geen fertiliteitsproblemen zijn, het gebruik van PGD mogelijk te zijn.

Wanneer PGD gevraagd wordt om gezonde dragerembryo's op te sporen, kunnen verschillende situaties onderscheiden worden:

a. *Een paar met fertiliteitsproblemen heeft een risico om een mutatie door te geven die een*

³⁸ In deze zin, de Wert G., « Preimplantation genetic diagnosis: the ethics of intermediate cases », *Human Reproduction*, 2005, vol. 20, p. 3264 : « ten aanzien van het (heel) lage risico dat de toekomstige drager wordt geconfronteerd met moeilijke beslissingen inzake reproductie, zou het onevenredig zijn om deze (gezonde) embryo's categoriek te weren en een nieuwe IVF/PGD-behandeling te starten. Ik vermoed dat de wensouders akkoord zullen gaan, althans nadat ze op passende wijze werden ingelicht. » (vrije vertaling).

ernstige erfelijke aandoening veroorzaakt (i.e. verhoogd risico op een aangetast kind).

Alle leden van het Comité menen dat, wanneer het paar een beroep doet op PGD om de geboorte van een aangetast kind te voorkomen en de ouders bijkomend vragen om geen gezonde dragerembryo's terug te plaatsen, dit een ontvankelijke vraag kan zijn.

Sommige leden menen dat dergelijke vraag enkel kan ingewilligd worden indien er geen nieuwe ovariële stimulatiecyclus moet opgestart worden. Voor deze leden hangt de keuze van de embryo's die worden teruggeplaatst, in de eerste plaats af van hun morfologische kwaliteit. In geval er meerdere embryo's van voldoende morfologische kwaliteit beschikbaar zijn voor terugplaatsing, zal de voorkeur gegeven worden aan de terugplaatsing van embryo's die géén drager zijn.

Volgens andere leden primeert de vraag van de ouders en komt het aan hen toe om te beslissen of ze al dan niet het risico willen nemen om een nieuwe ovariële stimulatiecyclus te starten teneinde de terugplaatsing van gezonde dragerembryo's te vermijden. Deze leden zijn niettemin van mening dat het de taak is van de maatschappij om, desgevallend, de nodige middelen ter beschikking te stellen van de MBV-centra en de genetische centra zodat de inwilliging van dergelijke verzoeken de zorgverlening voor andere patiënten niet vertraagt.

b. In de situatie waarbij *een paar zonder fertiliteitsproblemen een beroep wenst te doen op PGD om de geboorte van kinderen met een ernstige erfelijke aandoening te voorkomen* en bijkomend wenst dat de embryo's die gezonde dragers zijn van die ziekte niet teruggeplaatst worden, is het standpunt van de leden van het Comité gelijk aan dit beschreven onder situatie a.

c. In het geval dat *een paar zonder fertiliteitsproblemen een beroep wenst te doen op PGD uitsluitend om de geboorte van gezonde draagsters voor een X-gebonden aandoening te voorkomen*, lijkt de vraag tot PGD problematischer te zijn.

Sommige leden van het Comité menen dat in principe nooit een vraag om PGD kan ingewilligd worden wanneer deze *uitsluitend* betrekking heeft op het vermijden dat gezonde dragerembryo's worden teruggeplaatst. De kinderen die daaruit voortkomen, zijn immers gezond. In hun ogen is het niet aanvaardbaar om daarvoor een beroep te doen op dergelijke belastende technieken, temeer omdat het onmogelijk is te voorspellen of deze toekomstige volwassenen later kinderen zullen wensen en het daarenboven waarschijnlijk is dat er binnen twintig jaar minder belastende en goedkopere technieken beschikbaar zullen zijn om de geboorte van een ernstig ziek kind te voorkomen. Zij denken dat een dergelijk verzoek getuigt van het bestaan van een te grote drang om kinderen te beschermen tegen de risico's inherent aan het leven.

Volgens andere leden kan wel, zij het slechts uitzonderlijk, ingegaan worden op de vraag om PGD toe te passen uitsluitend om de geboorte van gezonde dragers te voorkomen. Zij beschouwen dergelijk verzoek als excessief, rekening houdend met de zwaarte van een PGD-procedure, de belasting van de centra die PGD uitvoeren en de risico's voor de vrouw.

Sommige ouders kunnen echter een zodanige vrees ontwikkeld hebben voor een erfelijke ziekte waaraan zijzelf lijden, dat het onmogelijk is voor hen om hun kinderwens te vervullen zolang zij niet zeker zijn dat zij de mutatie niet overdragen op hun nakomelingen. In deze uitzonderlijke gevallen beschouwen deze leden dat het legitiem kan zijn om een uitzondering te maken op de algemene regel die erin bestaat om PGD te weigeren, en dus tegemoet te komen aan hun vraag.

Tenslotte, menen andere leden van het Comité dat het vanuit een ethisch standpunt aanvaardbaar is om de verantwoordelijkheid voor de keuze aan de ouders over te laten wanneer het gaat om het vermijden van geïdentificeerde en voorzienbare moeilijkheden voor hun nageslacht. PGD om de geboorte van kinderen die gezonde dragers zijn, te voorkomen, moet volgens hen mogelijk zijn als dat de wens van de ouders is.

d. Een paar zonder fertiliteitsproblemen wenst een beroep te doen op PGD uitsluitend om de geboorte van gezonde dragers/draagsters voor een autosomaal recessieve aandoening te voorkomen.

Tegemoetkomen aan vragen voor PGD uitsluitend om te vermijden een kind ter wereld te brengen dat een gezonde drager is van een autosomaal recessieve aandoening, lijkt nog problematischer te zijn, rekening houdend met het feit dat het risico dat dit kind later een partner ontmoet die eveneens gezonde drager is van dezelfde mutatie, relatief klein is. Volgens alle leden van het Comité zouden deze vragen in principe moeten worden geweigerd. Sommige leden menen niettemin dat in zeldzame gevallen de ervaring van een ouder ten overstaan van die afwijking zodanig geladen kan zijn dat hij zich van elke voortplanting zal onthouden, als hij geen zekerheid heeft dat "zijn pathologisch gen" niet verder zal worden overgedragen. Deze leden adviseren dus om deze situaties geval per geval te onderzoeken en indien nodig bij wijze van uitzondering over te gaan tot PGD, niettegenstaande de belasting en de kostprijs ervan.

Glossarium

- **autosomale dominante aandoening** : « Een ziekte die tot uiting komt ten gevolge van een mutatie op 1 van de 2 autosomen binnen een autosomenpaar wordt autosomaal dominant genoemd. Er is 50% kans dat een kind van een ouder met een autosomaal dominante aandoening dezelfde aandoening vertoont.» Een autosoom is een lichaamsbepalend chromosoom, bij de mens chromosoom 1 tot en met 22. (Evers-Kiebooms G. en Welkenhuysen M. (red.), *Die ziekte in mijn familie, krijg ik die later ook?: predictieve genetische tests*, Leuven, LannooCampus, 2005, p.315).
- **autosomale recessieve aandoening** : « Monogene aandoeningen zijn erfelijke aandoeningen te wijten aan de deficiëntie van slechts 1 gen van het DNA in de kern van de cel. Aangezien elk gen in het dubbel wordt overgeërfd (twee « allelen »), waarvan er één afkomstig is van de vader en één van de moeder, dient men een onderscheid te maken tussen « dominante *» en « recessieve » aandoeningen. Opdat de eerste groep tot uiting zou komen, is het voldoende dat slechts één van de twee allelen deficiënt is. Het optreden van de tweede groep vereist echter de aanwezigheid van een afwijking op de twee genen die men langs de ene kant erfde van de vader en langs de andere kant van de moeder ». (Serres M. en Farouki N., *Le livre de la médecine*, Poitiers, Le Pommier, 2001, pp. 396-397, vertaling).
- **X-gebonden aandoening** : « Onder de monogene aandoeningen nemen die aandoeningen die worden veroorzaakt door een afwijking van een gen dat op een geslachtschromosoom wordt gedragen (het X-chromosoom) een bijzondere plaats in en men noemt die dan ook « geslachtsgebonden afwijkingen ». « Autosomale aandoeningen » noemt men anderzijds de andere aandoeningen die gerelateerd zijn aan een gen dat zich bevindt op een chromosoom dat geen geslachtschromosoom is. Men heeft tot op de dag van vandaag nog geen aandoeningen kunnen ontdekken die te maken hebben met het Y chromosoom. Daarom zegt men dat geslachtsgebonden aandoeningen te wijten zijn aan fouten bij genen die zich op het X-chromosoom bevinden. Die zijn meestal recessief t.t.z. dat de aanwezigheid van een normaal allel de abnormale kenmerken uitveegt ». (Serres M. en Farouki N., *Le livre de la médecine*, Poitiers, Le Pommier, 2001, pp. 397, vertaling).
- **embryobiopsie** : het preleveren of wegnemen van één of meerdere cellen uit een 6 à 8 cellig embryo.
- **expressie [van een mutatie]** : « De manier waarop een mutatie in het DNA of genotype vertaald wordt in het fenotype, bijvoorbeeld in meer of minder ernstige symptomen van de aandoening ». (Evers-Kiebooms G. en Welkenhuysen M. (red.), *Die ziekte in mijn familie, krijg ik die later ook?: predictieve genetische tests*, Leuven, LannooCampus, 2005, p.316).
- **FISH of Fluorescent In Situ Hybridisation** : de FISH techniek is een techniek uit de moleculaire genetica die « erin bestaat dat men met een fluorescente sonde een specifieke zone van het genoom, hetzij een gemuteerde zone hetzij een chromosoom, gaat markeren. (...) De techniek wordt gebruikt om chromosomale afwijkingen (zoals bijvoorbeeld afwijkingen in het aantal of de structuur van de chromosomen) aan te tonen

en om geslachtsbepalingen te doen. » (Englert Y., « Fluorescent in situ hybridisation (FISH) » in Hottois G. en Missa J.-N. (red.), *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*, Bruxelles, De Boeck Université, 2001, p. 468, vertaling).

- **poollichaampje** : « In bepaalde gevallen (genetische aandoening afkomstig van de moeder) kan men de eicel rechtstreeks analyseren door het eerste en eventueel het tweede poollichaampje dat wordt uitgestoten tijdens de vorming van de eicel, te onderzoeken. Indien het abnormale gen wordt teruggevonden in de poollichaampjes, bevindt het zich dus niet in de eicel. Hier gaat het om een preconceptie diagnose (alleen de gezonde eicellen worden bevrucht). Daarom is dit alleen bruikbaar voor aandoeningen afkomstig van de moeder en kan dit bijkomende problemen qua betrouwbaarheid bieden voor welbepaalde nauwkeurige indicaties ». (Englert Y., « Diagnostic préimplantatoire (DPI) » in Hottois G. en Missa J.-N. (red.), *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*, Bruxelles, De Boeck Université, 2001, p.276, vertaling).
- **HLA of Human Leukocyte Antigen**: « Antigenen, aanwezig op leukocyten bij de mens, die betrokken zijn bij het aanvaarden of afstoten van transplantaten van weefsels of organen. Deze antigenen bevinden zich op het oppervlak van de meeste lichaamscellen behalve bij rode bloedcellen maar ze worden het gemakkelijkst bestudeerd op witte bloedcellen ». (King R.C. en Stansfield W.D., *A dictionary of genetics*, Oxford university press, 2002, zesde editie, p. 185, vertaling).
- **PCR of Polymerase Chain Reaction** : de PCR-techniek is een techniek uit de moleculaire genetica die « erin bestaat het DNA in fragmenten uit elkaar te knippen en vervolgens een bepaald te bestuderen fragment te amplificeren door de sequentie een groot aantal keren te kopiëren zodat ze leesbaar wordt. (Dankzij deze techniek) kan men op een nauwkeurige manier een DNA fragment lezen. De techniek wordt gebruikt om mutaties van slechts één gen vast te stellen. Een typische aandoening te wijten aan één gen, is mucoviscidose. » (Englert Y., « Polymerase chain reaction (PCR) » in Hottois G. en Missa J.-N. (red.), *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*, Bruxelles, De Boeck Université, 2001, p.650, vertaling).
- **fragiele X syndroom** : « Een beperkte graad van mentale retardatie (IQ's rond 50) die men vindt bij mannen met een X-chromosoom met een fragiele site (...). De frequentie (...) bedraagt ongeveer 1,8 per 1.000. X-gebonden mentale retardatie staat voor ongeveer 25% van alle gevallen van mentale retardatie bij mannen. Het fragiele X bevat een gen dat tot expressie gebracht wordt in menselijke hersencellen. » (King R.C. en Stansfield W.D., *A dictionary of genetics*, Oxford university press, 2002, zesde editie, p. 148, vertaling).

Het advies werd voorbereid in beperkte commissie 2008/1 - samengesteld uit:

Covoorzitters	Coverslaggevers	Leden	Lid van het Bureau
A. De Paepe	M. Bonduelle	A. Dieudonné	P. Devroey
M.-G. Pinsart	G. Genicot	M. Dumont	
	M. Roelandt	E. Eggermont	
		E. Heinen	
		G. Kiebooms	
		G. Pennings	
		J.-A. Stiennon	

Lid van het secretariaat

Veerle Weltens

De werkdocumenten van de beperkte commissie 2008/1 - vraag, persoonlijke bijdragen van de leden, notulen van de vergaderingen, geraadpleegde documenten - zijn bewaard als bijlagen 2008/1 op het documentatiecentrum van het Comité en kunnen aldaar worden geraadpleegd en gekopieerd.
